Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Kochsiek

---

# VERLAUFSBEOBACHTUNG VON LIDOCAINPLASMAKONZENTRATIONEN UND SEINER METABOLITEN BEI PATIENTEN EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hergen Hansen

aus Ringgau

Würzburg, den 22. 9. 1982

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Kochsiek

---

# VERLAUFSBEOBACHTUNG VON LIDOCAINPLASMAKONZENTRATIONEN UND SEINER METABOLITEN BEI PATIENTEN EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hergen Hansen

aus Ringgau

Würzburg, den 22. 9. 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0046

# I. Einleitung

## 1.1. Allgemeines

Mit Einführung des Pharmakons Lidocain (Xylocain®) in die Therapie akuter Herzrhythmusstörungen, speziell drohender oder bestehender ventrikulärer Arrhythmien nach Herzinfarkt, steht der Medizin ein wirksames Medikament zur Beherrschung dieser lebensbedrohenden Situation zur Verfügung.

In der Vergangenheit wurde Lidocain in zahlreichen Arbeiten untersucht. Tierversuche, Untersuchungen an gesunden Probanden, sowie am selektionierten Patientengut sind beschrieben worden. Diese starke Beachtung fand Lidocain wohl nicht zuletzt wegen seiner breiten Anwendung, die es weltweit gefunden hat, gilt es doch auch heute noch als eines der häufigst verwendeten Präparate bei ventrikulären Arrhythmien. (4)

Die Frage einer prophylaktischen Gabe von Lidocain nach Diagnosestellung eines frischen Herzinfarktes wurde häufig gestellt und letztlich befürwortet. (12)

Der überwiegende Teil der vorliegenden Arbeiten war jedoch in seiner Fragestellung eingeschränkt oder hatte als Voraussetzung meist ein ausgefeiltes selektioniertes Patientengut.

In fast allen Arbeiten wurden die Infusionszeiten und Infusionsgeschwindigkeiten willkürlich festgelegt, oft wurden Bolusinjektionen verwandt.

Ein selektioniertes Patientengut, z.B. nur Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (1) oder nur Patienten mit akutem Herzinfarkt (3), liefern brauchbare Daten für dieses Patientenkollektiv, sind jedoch eine Seltenheit im Hinblick auf die Gesamtzahl der Patienten, die Lidocain erhalten.

In die vorliegende Studie wurden deshalb ausnahmslos alle Patienten aufgenommen, die während eines fünfmonatigen Zeitraumes auf einer internistischen Intensivstation Lidocain erhielten.
Bei der Aufnahme und während des stationären Aufenthaltes unterscheiden sich die Patienten bereits hinsichtlich Vorerkrankungen und Vormedikation, die wiederum die therapeutische Breite von Lidocain beeinflussen können. (1o)
So erhielten alle Patienten, die das Untersuchungsgut dieser Arbeit sind, zusätzlich sechs bis dreizehn Medikamente außer Lidocain, die noch dazu während der Infusion von Lidocain in der Dosis geändert oder ganz abgesetzt wurden. (siehe auch Tabelle 1)
Gegenstand dieser Arbeit ist eine Verlaufsbeobachtung von Lidocainplasmakonzentrationen und Konzentrationen seiner Metaboliten im Blut von Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen, die aus einer klinischen Indikation Lidocain infundiert bekamen.
Es handelt sich um Patienten der internistischen Intensivstation der Würzburger Universitätsklinik.
Einflußnahme auf den Verlauf, die Dosierung und die begleitende Medikation konnte und sollte nicht genommen werden.
Hier liegt ein Schwerpunkt der Arbeit, die Messungen sollten unter den gegebenen Bedingungen einer Intensivstation ablaufen.

Tabelle 1

Die häufigsten zusätzlichen Medikamente außer Lidocain.

| Pat. Nr. | ISDN 1 | Beta AD 2 | Dobutamin | Dopamin | Furosemid | Bromhexin | Heparin | Pirenzepin | Tramadol | Levometh 3 | Cimetidin | Oxazepam | Laevulose | Cefoxitin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | + | | | | | | + | + | + | | | + | | |
| 2 | + | | | | | + | + | + | | | | + | | |
| 3 | + | | | | | + | + | + | | | | + | | |
| 4 | | + | + | | + | | | | | | | | | + |
| 5 | + | | + | | + | + | + | + | | + | | | | |
| 6 | + | | | | | | + | | | | | + | | |
| 7 | + | | | + | | + | + | + | + | | | + | | |
| 8 | + | | | | | + | + | + | | + | | + | | |
| 9 | | + | + | + | + | | | + | | | | + | + | |
| 1o | + | | | | | + | + | + | | | | | | |
| 11 | + | | + | + | | + | + | + | | | | + | + | |
| 12 | + | + | | + | + | + | | + | | | | | | + |
| 13 | + | | | | | + | + | + | + | + | | + | + | |
| 14 | + | | | | | + | + | + | | + | | + | + | |
| 15 | + | | | | | | + | + | + | + | | + | | |
| 16 | + | + | | | | | + | + | | | | | + | |
| 17 | + | + | | | + | + | + | + | + | | | + | + | |
| 18 | + | | + | + | | + | + | + | | | + | | | + |
| 19 | + | + | | + | | + | + | | + | | + | + | | |
| 2o | | | + | + | | + | + | | | | + | | | |
| 21 | + | + | | | | + | + | | | | + | | | |

Fortsetzung Tabelle 1

| Pat. Nr. | ISDN 1 | Beta AD 2 | Dobutamin | Dopamin | Furosemid | Bromhexin | Heparin | Pirenzepin | Tramadol | Levometh 3 | Cimetidin | Oxazepam | Laevulose | Cefoxitin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | + | | | + | | + | + | + | | | + | | | + |
| 23 | + | | | | + | | + | + | + | + | | + | | + |
| 24 | + | + | | | + | | + | | + | | | | + | |
| 25 | + | | + | + | + | + | + | + | | | + | | | + |
| 26 | + | | | | | + | + | | | | + | + | | |
| 27 | | + | | | | + | + | + | | | + | | | + |
| 28 | + | + | + | + | + | | + | + | | | | | | |
| 29 | + | + | | | + | | + | | + | | | | | + |
| 3o | + | | | | | | | + | + | | | + | + | |
| 31 | | + | | | | | + | + | | | | | + | |
| 32 | + | | | | | + | + | + | | + | | + | + | |
| 33 | + | + | + | + | + | + | + | + | | | + | | | + |
| 34 | + | + | + | | | | + | + | + | | | + | | |
| 35 | + | | | | | | + | + | | | | | | |
| 36 | + | + | + | + | + | + | + | + | | | + | | | |
| 37 | + | | | | | + | + | + | | | | | | |
| 38 | + | | | | | + | + | + | + | | | | | |
| 39 | + | | + | + | | + | + | + | | | | | | + |
| 4o | + | + | + | | | + | + | + | | | + | | | + |
| 41 | + | | | | | + | + | + | + | | | + | | |
| 42 | + | | | | | | + | | | + | | + | | |

Fortsetzung Tabelle 1

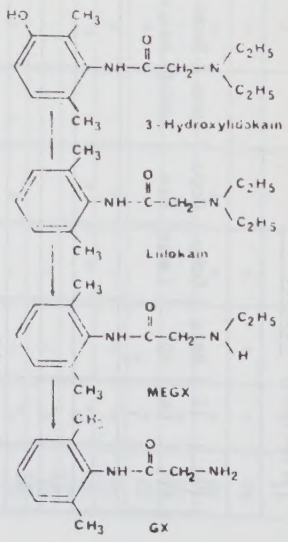
| Pat. Nr. | ISDN 1 | Beta AD 2 | Dobutamin | Dopamin | Furosemid | Bromhexin | Heparin | Pirenzepin | Tramadol | Levometh 3 | Cimetidin | Oxazepam | Laevulose | Cefoxitin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 43 | + | | + | + | | + | + | + | | | + | | | + |
| 44 | + | | | | | | + | | + | + | | + | | + |
| 45 | + | | | | | | + | | | | | | + | |
| 46 | + | | | | + | + | + | + | | + | | + | | |
| 47 | + | | | | | + | + | + | | + | | | | |
| 48 | + | | | | | + | + | + | | | | | | |
| 49 | + | + | | + | | + | + | + | | | | | + | + |
| 5o | + | | | | | | + | | | | | | | |
| 51 | + | | | | | | + | + | | | | + | + | + |
| 52 | + | | + | + | | | + | + | | | + | | | + |
| 53 | + | | | | | | + | + | | | | + | + | |
| 54 | + | | | | | + | + | + | | + | | + | | |
| 55 | + | | | | | + | + | + | | | | + | | |
| 56 | | | | | | + | + | + | | | | | | |
| 57 | + | | | | | + | + | + | + | | | | | + |
| 58 | + | | | | + | | + | | + | + | | + | | |
| 59 | + | | | | | + | + | + | | | | + | | |
| 6o | + | | + | + | + | + | + | + | | + | + | + | + | + |
| 61 | + | | | | | | + | + | | | | + | | |
| 62 | + | | | | | | + | + | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

1 Isosorbiddinitrat, 2 Acetyldigoxin, 3 Levomethadon

## 1.2. Wesentliche Forschungsergebnisse aus der Literatur.

A. Lidocain wird in der Leber metabolisiert. Bekannt ist der hepatische "First Pass Effect" von Lidocain, d.h., daß 6o-7o % der oral verabreichten Dosis bei der ersten Passage durch die Leber metabolisiert wird. (5,9,1o) Medikamente mit einer so hohen Extraktionsrate sind, was ihre Metabolisierungsrate betrifft, weitgehend von der Leberdurchblutung abhängig, erst in zweiter Linie vom abbauenden Enzymsystem. (3)
Bedeutsam wird dieses Verhalten bei Erkrankungen, die mit einer Änderung der Leberdurchblutung einhergehen, wie z.B. bei Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV) akut im Schock oder chronisch, wie bei einer hydropischen Herzinsuffizienz.
Selbstverständlich zählen auch Krankheiten hierzu, die durch Organveränderungen selbst (z.B. Leberzirrhose) eine Reduzierung der Leberdurchblutung bewirken.
Das Hauptabbauprodukt Monoethylglycinxylidid (MEGX) entsteht durch Deethylierung. Als zweites Abbauprodukt entsteht durch nochmalige Deethylierung Glycinxylidin (GX). Ein weiterer möglicher Abbauweg existiert in der Hydroxylierung von Lidocain. Es entsteht 3-Hydroxylidocain.

Mögliche Abbauwege von Lidocain.



Die Ausscheidung von GX erfolgt über die Nieren.
MEGX und GX sind pharmakologisch wirksam. MEGX wirkt etwa im gleichen Maße wie Lidocain selber, auch was die Toxizität betrifft. GX soll etwa 1o-26 % der Wirksamkeit von Lidocain besitzen. (5,1o)
Ob GX eine krampfauslösende Wirkung wie Lidocain besitzt wird unterschiedlich beurteilt. (5,9)
Zumindest muß eine Potenzierung der Toxizität von Lidocain angenommen werden bei Kumulation seiner Metabolite. Daraus folgt, daß vor allem MEGX als erstes Abbauprodukt eine klinische Relevanz besitzt.

B. Eine im Patientenblut gemessene Lidocainkonzentration, wie sie in der Literatur als eine therapeutisch wirksame bezeichnet wird (ca. 2-5 mg/l) (3,8), bedeutet jedoch nicht, daß der Patient ungefährdet ist. Es besteht die Möglichkeit, daß trotz therapeutischer Lidocainspiegel eine toxische MEGX-Konzentration im Blut des Patienten vorhanden ist. (1,9,11)

C. In der Vergangenheit wurde mehrfach beschrieben, daß eine Kurzzeitinfusion und/oder Bolusinjektion bei einer Niereninsuffizienz (auch eine terminale) wenig Einfluß auf die Lidocainkonzentration im Blut des Patienten besitzt. (1,5,9)
Bei Langzeitinfusionen konnten in unserer Arbeitsgruppe steigende Lidocainkonzentrationen gefunden werden. (1o)
Gesunde Probanden scheiden nur 3 % der infundierten Lidocaindosis unverändert mit dem Urin aus.
Pharmaka mit diesem Verhalten sind von einer suffizienten Nierenfunktion weitgehend unabhängig.

Selbst eine maximale Ansäuerung des Urins steigert die Ausscheidung nur um 7 %. (11)

D. Nebenwirkungen von Lidocain, MEGX und GX werden in ihrer Bedeutung in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Sie lassen sich dosisabhängig in leichte und schwere einteilen. (11)
Toxische Wirkungen machen sich hauptsächlich im ZNS bemerkbar, aber auch am Herzen lassen sich pathologische Veränderungen aufzeigen. (3,4,9,11)

I. Leichte Auswirkungen am ZNS:
Schläfrigkeit, Parästhesien, Euphorie.

II. Schwere Auswirkungen am ZNS:
Verwirrtheitszustände, Schwindelanfälle, cerebrales Erbrechen, Muskeltremor, Konvulsionen, Atemstillstand.

Toxische Wirkungen am Herzen:
Bradykardien mit Sinusstillstand, AV-Block 3. Grades, Tachyarrhythmien bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern sind beschrieben worden.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine geringe therapeutische Breite die Handhabung von Lidocain erschwert.
Therapeutische Lidocainkonzentrationen liegen in einem Bereich von 2-5 mg/l Blut. Konzentrationen über 5 mg/l Blut müssen als fraglich toxisch angesehen werden, über 9 mg/l Blut gelten als sicher toxisch. (8, 11)

## 2. Methodik.

### 2.1. Methodik allgemein.

A. Beobachtungseinheiten (BE):

Alle Patienten, die im Zeitraum vom 29.9.8o bis zum 24.2.81 wegen bestehender ventrikulärer Rhythmusstörungen oder zur Prophylaxe derselben Lidocain infundiert bekamen.

Tabelle 2.1.

Zusammenstellung der Patienten nach Diagnose

| | |
|---|---|
| 1. Herzinfarkt (incl. Reinfarkt) | 39 |
| 2. Angina pectoris | 5 |
| 3. Absolute Arrhythmie | 5 |
| 4. Lungenembolie | 3 |
| 5. AV-Block 3. Grades | 2 |
| 6. Bronchialcarcinom | 2 |
| 7. Pneumothorax | 1 |
| 8. Mitralvitium | 1 |
| 9. Akute Pankreatitis | 1 |
| 1o. Koma (unbekannter Genese) | 1 |
| 11. Blasencarcinom | 1 |
| 12. Intoxikation (Schlaftabletten) | 1 |

Ad 1: Sämtliche Ausprägungen (z.B. Vorderwandinfarkt, Hinterwandinfarkt, Posterolateralinfarkt, mit oder ohne cardiogenem Schock)

Ad 2: Bei diesen Patienten konnte ein Infarktgeschehen nicht sicher ausgeschlossen werden. Erst die Ergebnisse der Enzymdiagnostik (CK, CKMB) und Kontroll-EKG´s sicherten die Diagnose Angina pectoris.

Ad 3: Zusätzlich waren monotope, bzw. polytope ventrikuläre Extrasystolen aufgetreten.

Ad 4: Im Vordergrund standen die aufgelisteten Erkrankungen, zusätzlich bestanden akute Herzrhythmusstörungen.

Tabelle 2.2. Infusionsdauer.

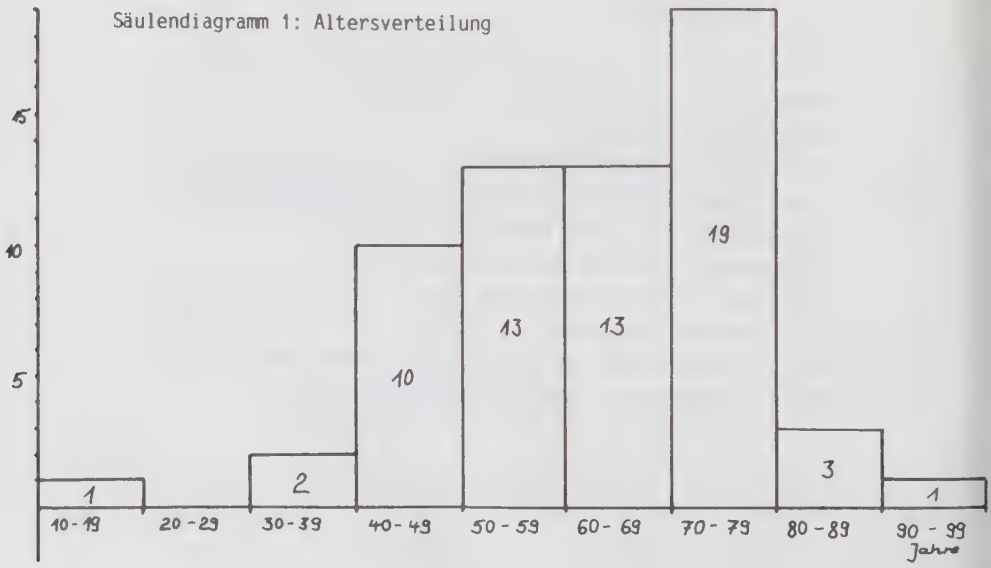
| | |
|---|---|
| 0 - 3o Stunden | 6 Patienten |
| 3o - 6o Stunden | 9 Patienten |
| 6o - 9o Stunden | 15 Patienten |
| 9o - 12o Stunden | 21 Patienten |
| 12o - 15o Stunden | 4 Patienten |
| 15o - 18o Stunden | 2 Patienten |
| Mehr als 18o Stunden | 5 Patienten |

Kürzeste Infusionsdauer 2o Stunden
Längste Infusionsdauer 335 Stunden

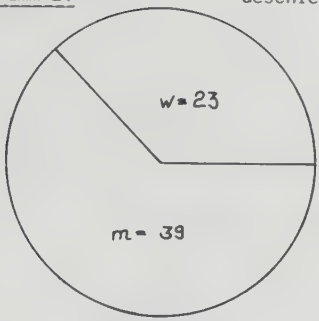
B. Zu untersuchendes Merkmal war die Lidocainkonzentration und die Konzentrationen seiner Metaboliten in Abhängigkeit von der Infusionsdauer im Blut der Patienten. (Blutentnahme jeweils zwischen 15 und 16 Uhr).

C. Strukturgleichheit
Auf eine Strukturgleichheit der BE wurde verzichtet.
Alle Patienten ohne Rücksicht auf ihr Alter, ihr Geschlecht, ihre Begleiterkrankungen usw. wurden in die Studie aufgenommen.

Säulendiagramm 1: Altersverteilung



Kreisdiagramm 2: Geschlechtsverteilung




w: weiblich
m: männlich

D. Beobachtungsgleichheit

Die Blutentnahme erfolgte immer auf der gegenüberliegenden Seite des Infusionszuganges zur gleichen Tageszeit. Die Ermittlung der Daten erfolgte immer mit gleichem Gerät unter gleichen Bedingungen.

E. Störgrößen

Störgrößen wurden mit Absicht nicht beeinflußt (verschiedenes Pflegepersonal, beatmet oder nicht beatmet, verschiedene Medikation, verschiedene Ernährung usw.)

F. Klassenbildung

Da es sich um ein stetig quantitatives Merkmal handelt, wurden folgende Intervallgrenzen in Anlehnung an Forschungsergebnissen aus der Literatur (1,3,8,9,1o) gesetzt:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | - | 2,0 mg/l Blut | : kein Wirkspiegel |
| 2,0 | - | 5,0 mg/l Blut | : therapeutischer Wirkspiegel |
| 5,0 | - | 9,0 mg/l Blut | : fraglich toxischer Wirkspiegel |
| mehr als | | 9,0 mg/l Blut | : sicher toxischer Wirkspiegel |

In der Regel wurde eine Infusionsgeschwindigkeit gewählt, die eine Dosismenge von 2g Lidocain/die sicherstellte.

Ausnahme: Patient Nr. 9: 1 g Lidocain/die (ab 14.1o.)
Patient Nr. 18: 3 g Lidocain/die (ab 22.1o.)
2 g Lidocain/die (ab 24.1o.)
Patient Nr. 22: 3 g Lidocain/die
Patient Nr. 43: 1,5g Lidocain/die (ab 3o.1.)
Patient Nr. 5o: 3 g Lidocain/die (ab 1o.12.)

Folgende Laborwerte wurden registriert:

A. Leberfunktionswerte:

| | | |
|---|---|---|
| SGOT (Glutamat-Oxalacetat-Tranaminase) | | in U/L |
| SGPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) | | in U/L |
| aP (alkalische Phosphatase) | | in U/L |
| Gesamtbilirubin | | in mg/dl |
| Gesamteiweiß | | in g/dl |

| | | |
|---|---|---|
| B. Nierenfunktionswerte: | BUN | in mg/dl |
| | Kreatinin | in mg/dl |

| | | |
|---|---|---|
| c. Herzmuskelenzyme: | Ck (Creatin-Kinase) | in U/L |

Während der Infusionsdauer wurden die verordneten Medikamente mit ihren Änderungen festgehalten.

| Name | Vorname | Station | Diagnose | Aufnahme Tag | Xylocain Anfang - Ende | beatmet von - bis | Entlassung bzw. Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fladerer | Rudolf | Intensiv | Herzinfarkt? dokomp.LH-Insuffiezenz | 4.1o.8o | 4.1o.8o - 9.1o.8o<br>$15^{oo}$ $11^{2o}$ | $O_2$Nasensonde<br>4.1o.8o - 6.1o. | Brauer |

| Medikamente | Begleiterkrankungen, Klinik | | xylocain | MEGX | GX |
|---|---|---|---|---|---|
| Isoket 1oo mg<br>Heparin 2o ooo E<br>Xylocain 2g/die<br>Bisolvon 3 x 1<br>Polamidon/Tramal n.B. | Koronare Herzerkrankung (seit 1978)<br>Myocordinsuffizienz mit Lungenödem<br>Morbus Parkinson<br>Verd. auf arterielle Verschlußkrankheit<br>Seit 2.1o. zunehmende Stenocardien, Nitro-refraktär | 5.1o.<br>6.1o.<br>7.1o.<br>8.1o.<br>9.1o. | 2,94<br>2,21<br>2,8o<br>4,79<br>0,65 | 0,938<br>0,367<br>0,227<br>2,119<br>0,34o | 0,165<br>0,138<br>0,1o8<br>0,671<br>0,283 |
| Gastrozepin 2 x 1<br>Lasix 3 x 4o mg<br>6o m val. KCL sonst n.B.<br>Dobutrex 25o mg<br>Euphyllin o,72 g/die | Bei der Aufnahme Lippenzyanose, Orthophoe<br>Rö-Thorax: Lungenstauung, keine Infiltration<br>am 5.1o. Bradycardie mit cardialer Synkope<br>wegen Parkinson: PK Merz, Sormodren u. Akinoton | 1o.1o. | 0,12 | 0,083 | |

| Medikamentänderung |
|---|
| Isoket ab 6.1o. 15o mg<br>Heparin ab 6.1o. 15 ooo E<br>Euphyllin am 6.1o. abgesetzt<br>Dobutrex am 8.1o. abgesetzt<br>Bisolvon am 8.1o. abgesetzt<br>Polamidon/Tramal nur am 5.1o. |

| Ernährung | Leichte Kost 12 BE |
|---|---|

| Labor | 5.1o. | 5.1o. | 6.1o. | 6.1o. | 7.1o. | 7.1o. | 8.1o. | 8.1o. | 9.1o. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bili ges. | | | 1,4 | | 1,2 | | 1,4 | | 1,2 |
| GOT | 25 | | | | | 1o | | 13 | 9 |
| GPT | 31 | 24 | | 24 | | 19 | | 18 | 16 |
| a.P. | | 84 | | 84 | | 78 | | 92 | 1o1 |
| Ges.Eiw. | | | 7,1 | | 6,6 | | 7,4 | | 7,2 |
| BUN | | | 24 | | 25 | | 28 | | 3o |
| Kreat | | | 1,4 | | 1,3 | | 1,3 | | 1,2 |
| CK | 36 | 62 | 68 | | | | | 21 | 17 |
| YGT | | | | | | 3o | | 32 | 37 |

## 2.2. Methodik der Messung.

Nach einer 18-stündigen Infusionsdauer wurde den Patienten aus der Vena cubiti täglich 1o ml Blut entnommen. Es wurde jeweils die Vena cubiti gewählt, die nicht auf der Seite des Infusionszuganges lag. Die Blutentnahme wurde auf nachmittags zwischen 15 und 16 Uhr festgelegt und eingehalten. Blutproben, die am Wochenende oder an Feiertagen gewonnen wurden, verblieben bei + $4^{o}$ C im Kühlschrank bis zur weiteren Verarbeitung.

### Extraktion von Lidocain, MEGX und GX aus Plasma.

Zu einer Mischung aus 1ml Plasma und o,5 ml 25%iger $NH_4OH$ in destilliertem $H_2O$ (pH = 9,5;pH-kontrolliert) werden 2ug Dolantin. $HCL^{R}$ in 5o µl destilliertes $H_2O$ als interner Standart gegeben.
Nach dem Homogenisieren wird zweimal 1o sec. mit 5 ml $CHCL_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im $N_2$-Strom bei 4o $^{o}$ C bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 2oo µl abs. Ethanol aufgenommen.
2 µl dieser ethanolischen Lösung werden unmittelbar danach in den Gaschromatographen injiziert.

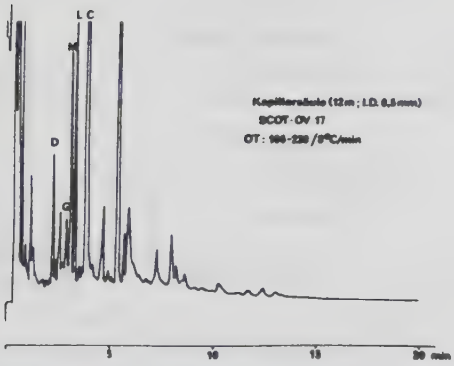
### Gaschromatographische Bedingungen.

Gaschromatograph: HP 5711 A (fa. Hewlett-Packard)
Detektor : N-P-FID HP 18789 A
"On column"-Injektion
Kapillarsäule : 12 m SCOT-OV 17, I.D. o,5 mm
Temperaturen : Probeneinlaß: 25o$^{o}$ C
Detektor : 3oo$^{o}$ C
Säulentemperaturprogramm: 166-23o$^{o}$ C
Heizrate : 8$^{o}$/min

| | | |
|---|---|---|
| Gase : | Trägergas (Helium) | 1o ml/min |
| | Detektorgase: synth.Luft | 6o ml/min |
| | Wasserstoff | 3 ml/min |
| | Hilfsgas am Ende der Säule | 2o ml/min |

Die quantitative Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit einem Automationssystem HP 3385 A nach Kalibration mit synthetischen Eichproben.

c) Lidokainplasmakonzentrationen nach Extraktion mit Chloroform (pH 9,5), gaschromatographisch mit N - selektiver Detektion.




D: Dolantin® (Pethidin) interner Standard 2ug/ml
G: GX (3,95 mg/l)
M: MEGX (8,38 mg/l)
L: Lidocain (4,41 mg/l)
C: Coffein (14,51 mg/l)

## 3. Ergebnisse.

Tabelle 3.1.

In Tabelle 3.1. sind alle Patienten aufgeführt, die während des Zeitraumes vom 29.9.8o bis zum 24.2.81 aus einer klinischen Indikation Lidocain infundiert bekamen. Zusätzlich wurde die Einweisungsdiagnose und soweit feststellbar, ihre Begleiterkrankungen aufgeführt.

| Pat.Nr. | Alter | Geschlecht | Aufnahmediagnose | Begleiterkrankungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 65 | w | V. a. Herzinfarkt | Z. n. Vorderwandinfarkt Arrhythmia absoluta |
| 2 | 72 | w | Herzinfarkt | Arrhythmia absoluta |
| 3 | 75 | w | Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern | |
| 4 | 85 | w | Pneumothorax, Arrhythmia absoluta | Hydropische Herzinsuffizienz |
| 5 | 72 | m | Herzinfarkt | Hydropische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus |
| 6 | 55 | m | Tachyarrhythmia | Pyelonephritis, Coronarsklerose |
| 7 | 8o | w | Herzinfarkt, cardiogener Schock (Reinfarkt) | Z.n. Herzinfarkt, Z.n. Reanimation, V.a. Pancreascarcinom |
| 8 | 48 | m | Herzinfarkt (Re) | Z. n. Herzinfarkt Äthylismus |
| 9 | 56 | m | Mitralvitium Arrhythmia absoluta | Hydropische Herzinsuffizienz, Cirrhose cardiaque |
| 1o | 73 | w | Herzinfarkt, cardiogener Schock | Diabetes mell., Asystolie und Schrittmacher |

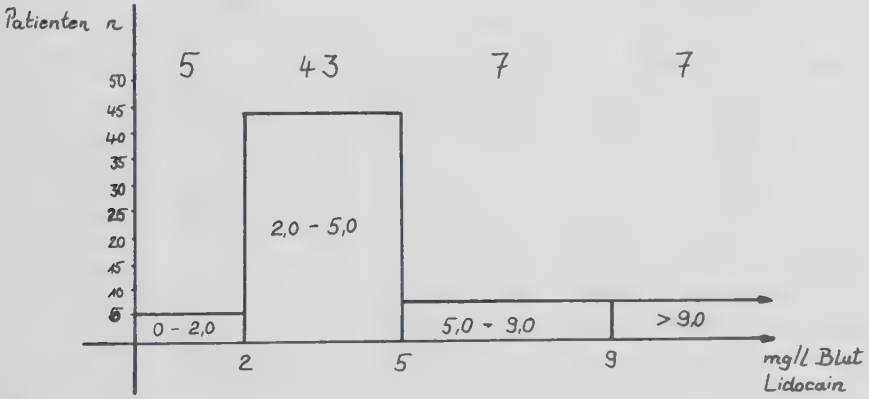
| Pat.Nr. | Alter | Geschlecht | Aufnahmediagnose | Begleiterkrankungen |
|---|---|---|---|---|
| 11 | 43 | m | Herzinfarkt | |
| 12 | 58 | m | Arrhythmia absoluta,protrah. Rechtsherzversversagen | Pneumektomie li.wegen Bronchial-Carcinom, Reanimation (3o.1o.) Schockleber, Schockniere |
| 13 | 62 | w | Herzinfarkt | |
| 14 | 91 | w | Herzinfarkt (Re) | Z.n.Herzinfarkt, komp.Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention Cerebralsklerose. |
| 15 | 61 | m | Herzinfarkt | |
| 16 | 6o | m | Akute Pankreatitis V.a.Herzinfarkt | |
| 17 | 55 | m | Herzinfarkt | |
| 18 | 79 | w | Lungenembolie passagerer Schock | Ovarial Ca, Z.n. Reanimation Diabetes mell. |
| 19 | 58 | w | Tachyarrhy.absol. v.a.Herzinfarkt | Hemiparese re., Hirnembolie |
| 2o | 8o | w | Koma unbek.Genese cardiogener Schock Herz-Kreisl.Versagen | Schädelbruch, Ventrikelblutung |
| 21 | 52 | m | Angina pectoris | Chron.rez.Pankreatitis, Diabetes mell. |
| 22 | 55 | m | Herzinfarkt (Re) cardiogener Schock | Z.n. Herzinfarkt, Z.n. Reanimation Aortenaneurysma |
| 23 | 72 | w | Herzinfarkt | Z.n.Herzinf., Diabetis mell. |
| 24 | 74 | m | Herzinfarkt cardiogener Schock | Chron.asthmoide Bronchitis, Z.n. Reanimation |
| 25 | 42 | m | Angina pectoris | Z.n. Herzinfarkt |
| 26 | 73 | m | AV-Block $3^{O}$ | |
| 27 | 58 | m | Herzinfarkt | |
| 28 | 73 | m | Herzinfarkt | Pleuro-Pneumonie, Lungenödem, cardiogener Schock, Diab.mell. |
| 29 | 79 | w | Herzinfarkt (Re) | Z.n. Herzinf., Diab. mell., Fettleber |

| Pat.Nr. | Alter | Geschlecht | Aufnahmediagnose | Begleiterkrankungen |
|---|---|---|---|---|
| 3o | 75 | m | Angina pectoris | Pleuro-Pneumonie, Z.n. Herzinfarkt |
| 31 | 57 | m | Herzinfarkt, cardiogener Schock | AV-Block 3. Grades, Z.n. Cardioversion (Kammerflimmern) |
| 32 | 67 | w | Herzinfarkt | AV-Block $3^{O}$, Hepatitis |
| 33 | 66 | m | Bronchial-Ca., cardiogener Schock | Z.n. Reanimation, Pneumothorax, Digitalisintoxikation |
| 34 | 45 | m | Herzinfarkt (Re) | Z.n. Herzinfarkt |
| 35 | 57 | m | Angina pectoris | |
| 36 | 34 | w | V.a.Lungenembolie, V.a.Herzinfarkt | Z.n. Reanimation (Kammerflimmern) Schockleber, Schocklunge |
| 37 | 51 | m | Herzinfarkt (Re) | Nephrolithiasis, Z.n. Herzinfarkt, Asthma bronchiale |
| 38 | 78 | w | Herzinfarkt | Diabetes mellitus |
| 39 | 54 | m | Herzinfarkt, (Re) cardiogener Schock | Z.n. Herzinfarkt, Z.n. Reanimation |
| 4o | 44 | m | Herzinfarkt, V.a. Myocarditis | Z.n. Reanimation |
| 41 | 7o | w | Herzinfarkt | Aortenektasie |
| 42 | 65 | w | Herzinfarkt | V.a. Mamma-Carcinom |
| 43 | 73 | w | Herzinfarkt | Diabetes mellitus |
| 44 | 45 | m | Herzinfarkt | |
| 45 | 43 | m | Angina pectoris, Arrhythmia absoluta | Z.n. cerebralen Insult, Fettleber |
| 46 | 78 | m | Herzinfarkt (Re) | Z.n. Herzinfarkt |
| 47 | 48 | m | Angina pectoris | Z.n. Herzinfarkt |
| 48 | 65 | w | V.a. Adam-Stokes Anfälle, V.a.metast.Ca. | Pleuritis sicca, temporärer Schrittmacher |
| 49 | 66 | m | V.a. Lungenembolie | |
| 5o | 45 | w | Arrhythmia absoluta | Myocarditis (1972) |
| 51 | 43 | w | Herzinfarkt | Komb.Aortenvitium, Sepsis |
| 52 | 65 | m | Herzinfarkt | Z.n. Reanimation |
| 53 | 7o | m | Herzinfarkt | Z.n. Pyloroplastik und Vagotomie |
| 54 | 67 | m | Herzinfarkt (Re), | Z.n. Herzinfarkt, cerebraler Insult |

| Pat.Nr. | Alter | Gesch. | Aufnahmediagnose | Begleiterkrankungen |
|---|---|---|---|---|
| 55 | 68 | m | Angina pectoris | Z.n. Magenresektion, Diabetes mellitus |
| 56 | 19 | m | Intoxikation, ventr. Extrasystolen | (Suizid mit Schlaftabl.) |
| 57 | 71 | m | Angina pectoris | Pneumonie |
| 58 | 34 | m | Herzinfarkt | Jugendliche Arteriosklerose |
| 59 | 74 | w | Herzinfarkt | Diabetes mellitus |
| 6o | 51 | m | Herzinfarkt cardiog. Schock | Schockniere |
| 61 | 7o | m | Herzinfarkt | |
| 62 | 66 | m | Herzinfarkt | Diabetes mellitus |

Säulendiagramm:

Konzentrationsverteilung von Lidocain im Blut der Patienten.




Niedrigste gemessene Lidocainkonzentration:

Pat.Nr. 6: 1,4 mg/l Blut bei 2g Lidocain/die
(bei absoluter Arrhythmie)

Höchste gemessene Lidocainkonzentration:

Pat.Nr. 33: 24,7 mg/l Blut bei 2g Lidocain/die
(Bronchial- Ca, Z. n. Reanimation)

Tabelle 3.2.

In Tabelle 3.2. sind alle Laborwerte erfaßt, die während der Infusion von Lidocain bei den Patienten ermittelt wurden. Berücksichtigt wurden nur die Laborwerte, die mit dem jeweils höchsten Lidocainwert am gleichen Tag gemessen wurden.

Laborwerte:

| | |
|---|---|
| GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) | U/l |
| GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) | U/l |
| AP (Alkalische Phosphatase) | U/l |
| Bilirubin (gesamt) | mg/% |
| Gesamteiweiß (Ges.Eiw.) | g/% |
| Kreatinin | mg/% |
| BUN (Blutharnstoffstickstoff) | mg/% |
| Lidocain | mg/l |
| MEGX (Monoethylglycinxylidid) | mg/l |
| GX (Glycinxylidin) | mg/l |

| Pat.Nr. | GOT | GPT | AP | Bili-rubin | Ges. Eiw. | Krea-tinin | BUN | Lido-cain | MEGX | GX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | 8 | 1oo | o,8 | 5,9 | o,9 | 17 | 2,1 | o,1 | - |
| 2 | 27 | 3o | - | - | - | o,7 | 17 | 4,1 | o,2 | - |
| 3 | 22 | 48 | 72 | 2,1 | 6,3 | 1,3 | 31 | 3,4 | o,5 | - |
| 4 | 1o | 16 | 1o7 | o,8 | 5,7 | 1,5 | 43 | 5,6 | o,6 | o,5 |
| 5 | 13 | 18 | 92 | 1,4 | 7,4 | 1,3 | 28 | 4,8 | 2,1 | o,7 |
| 6 | 1o | 11 | 1o7 | o,7 | 6,8 | 1,3 | 2o | 1,4 | o,3 | - |
| 7 | 33 | 39 | 12o | o,7 | 5,4 | 1,o | 43 | 1o,1 | o,4 | - |
| 8 | 7o | 35 | - | 1,4 | 7,3 | o,9 | 17 | 2,8 | o,2 | - |
| 9 | 43 | 37 | 219 | 2,6 | 8,6 | 1,6 | 31 | 9,2 | 6,o | - |
| 1o | 44 | 48 | 117 | o,6 | 6,7 | o,8 | 42 | 4,4 | o,4 | - |
| 11 | 3o | 29 | 136 | o,8 | 7,4 | 1,o | 27 | 1,7 | o,1 | - |
| 12 | 19 | 27 | - | 7,3 | 4,9 | 7,2 | 14o | 6,2 | 9,8 | 14,o |
| 13 | 51 | 15 | - | o,7 | 6,5 | o,9 | 17 | 3,3 | o,3 | - |
| 14 | 2o | 21 | 253 | o,3 | 6,1 | 2,o | 33 | 3,7 | o,2 | - |
| 15 | 21 | 25 | 123 | o,9 | 6,5 | 1,2 | 15 | 3,o | - | - |
| 16 | 7 | 17 | 152 | o,8 | 6,5 | 1,2 | - | 3,4 | o,3 | - |
| 17 | 16 | 21 | 1o6 | 1,1 | 5,9 | 1,1 | 26 | 2,4 | o,3 | - |
| 18 | 9 | 16 | 81 | o,6 | 4,7 | 1,4 | 35 | 9,8 | 2,9 | - |
| 19 | 14 | 14 | - | o,7 | 7,o | 1,o | 19 | 4,7 | - | - |

| Pat.Nr. | GOT | GPT | AP | Bili-rubin | Ges. Eiw. | Krea-tinin | BUN | Lido-cain | MEGX | GX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 24 | 7 | - | - | - | 1,1 | - | 9,1 | 0,6 | - |
| 21 | 39 | 21 | 148 | 1,2 | 6,4 | 1,4 | 31 | 2,4 | 0,2 | - |
| 22 | 106 | 65 | - | - | 5,2 | 7,4 | 95 | 12,0 | 7,6 | 14,0 |
| 23 | 167 | 72 | 72 | 0,5 | 6,3 | 3,1 | 46 | 2,9 | 0,5 | - |
| 24 | 28 | 15 | 105 | 2,4 | 6,4 | 0,9 | 22 | 4,9 | 0,5 | - |
| 25 | 92 | 36 | 83 | 1,4 | 6,4 | 1,4 | 27 | 6,7 | 0,8 | - |
| 26 | 15 | 7 | - | - | - | 1,0 | 24 | 1,5 | 0,4 | - |
| 27 | 79 | 54 | - | - | - | 1,0 | 18 | 2,6 | 0,3 | - |
| 28 | 52 | 40 | 552 | 0,4 | 5,8 | 1,5 | 37 | 9,4 | 1,2 | 0,6 |
| 29 | 36 | 11 | - | 2,0 | 6,8 | 1,2 | 19 | 3,5 | 0,5 | - |
| 30 | 11 | 11 | 107 | 0,6 | 6,4 | 1,1 | 13 | 3,8 | 0,6 | - |
| 31 | 20 | 16 | 150 | 1,4 | 6,3 | 1,1 | 15 | 1,5 | 0,2 | - |
| 32 | 35 | 24 | - | 2,2 | 5,7 | 1,1 | 21 | 4,7 | 0,3 | - |
| 33 | 12 | 13 | 156 | 0,8 | 6,3 | 5,1 | 126 | 24,7 | 5,5 | 3,8 |
| 34 | 205 | 43 | 91 | 1,3 | 6,6 | 1,1 | 11 | 3,8 | 0,2 | - |
| 35 | 13 | 7 | 92 | - | 6,1 | 0,9 | 15 | 1,8 | 0,3 | - |
| 36 | 104 | 161 | - | 1,0 | 4,5 | 0,9 | 18 | 4,9 | 2,8 | 1,6 |
| 37 | 87 | 43 | 110 | 1,3 | 6,8 | 0,9 | 15 | 3,2 | 0,3 | - |
| 38 | 12 | 13 | 122 | 2,1 | 6,1 | 0,7 | 18 | 4,4 | 0,3 | - |
| 39 | 43 | 32 | 219 | 1,5 | 6,1 | 4,1 | 98 | 7,8 | 1,7 | - |
| 40 | 31 | 43 | 162 | 0,6 | 6,0 | 1,1 | 17 | 2,8 | 1,0 | - |
| 41 | 56 | 23 | - | 1,4 | 5,9 | 1,0 | 16 | 4,9 | 0,6 | - |
| 42 | 7 | 14 | 116 | 0,8 | 6,0 | 1,1 | 11 | 4,8 | 1,4 | - |
| 43 | 32 | 42 | 192 | 0,2 | 4,8 | 1,2 | 18 | 2,7 | 0,9 | - |
| 44 | 54 | 35 | 79 | 0,5 | 5,9 | 1,1 | 13 | 2,6 | 0,9 | - |
| 45 | 52 | 55 | 86 | - | 7,0 | 1,0 | 11 | 3,9 | 0,6 | - |
| 46 | 19 | 7 | 104 | 0,8 | - | 1,5 | 25 | 2,2 | 0,4 | - |
| 47 | 11 | 9 | 165 | 0,7 | 7,2 | 0,8 | 6 | 2,5 | 0,3 | - |
| 48 | 10 | 8 | 89 | 0,4 | 6,5 | 1,0 | 23 | 4,7 | 1,0 | - |
| 49 | 141 | 170 | 133 | 0,5 | 6,8 | 1,6 | 39 | 6,2 | 0,5 | - |
| 50 | - | - | - | 0,5 | 7,4 | 1,0 | 18 | 2,1 | 1,0 | - |
| 51 | 13 | 4 | 91 | 1,4 | 6,8 | 0,8 | 13 | 2,5 | 0,4 | - |
| 52 | 139 | 66 | 69 | 1,5 | 5,1 | 2,8 | 35 | 7,7 | 1,7 | - |

| Pat.Nr. | GOT | GPT | AP | Bili-rubin | Ges. Eiw. | Krea-tinin | BUN | Lido-cain | MEGX | GX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 6o | 18 | 12o | - | 6,5 | 1,2 | 19 | 3,3 | o,5 | - |
| 54 | 44 | 29 | - | o,7 | 6,1 | 1,3 | 21 | 3,9 | o,9 | - |
| 55 | 14 | - | - | 1,o | 6,3 | 1,o | 22 | 3,6 | o,9 | - |
| 56 | 13 | - | - | 1,4 | - | 1,o | 1o | 2,7 | o,5 | - |
| 57 | 12 | 7 | 1o9 | 1,2 | 6,o | 1,2 | 2o | 3,6 | - | - |
| 58 | 43 | 27 | - | o,8 | 6,5 | o,9 | 16 | 3,6 | o,8 | - |
| 59 | 5o | 1o | - | 1,1 | 6,3 | 1,2 | 24 | 1,7 | o,2 | - |
| 6o | 163 | 96 | 79 | 1,1 | 6,4 | 3,9 | 71 | 6,2 | 1,9 | - |
| 61 | 48 | 14 | - | - | 5,9 | 1,o | 16 | 3,1 | o,7 | - |
| 62 | 3o | 18 | 1o5 | 1,1 | 6,6 | 1,1 | 17 | 2,8 | o,5 | - |

Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3. beinhaltet alle Patienten, die eine toxische Lidocainkonzentration aufweisen. Zusätzlich sind vermerkt:

Lidocainkonzentration: im Serum in mg/l
MEGX-Konzentration : im Serum in mg/l
GX - Konzentration : im Serum in mg/l
Lidocaindosis : in g/die
Infusionsdauer : in h (Stunden)

Leberwerte:

| GOT in U/l : | 0-19 | 20-39 | 40-59 | 60-79 | 80-99 | 99 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bewertung : | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Nierenwerte:

| Kreatinin in mg/%: | 0-1,2 | 1,3-2,0 | 2,1-5,0 | 5,0 |
|---|---|---|---|---|
| Bewertung : | 1 | 2 | 3 | 4 |

Verlauf : Besondere Ereignisse während der Infusion, z.B. Schock, Exitus, usw.

| Pat. Nr. | Lido Konz. mg/l | MEGX Konz. mg/l | GX Konz. mg/l | Dosis g/die | Infu.-dauer h | Leber-werte | Nieren-werte | Verlauf |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 5,6 | 0,6 | 0,5 | 2 | 37 | 1 | 2 | Passageres Schock-geschehen |
| 7 | 10,1 | 0,6 | - | 2 | 121 | 2 | 1 | Protrahierter cardio-gener Schock, Exitus |
| 9 | 9,2 | 6,0 | - | 2/1 | 162 | 3 | 2 | Cirrhose cardiaque, Toxische Reaktionen: Euphorie, Verwirrtheit, Erbrechen. Dosissenkung auf 1g/die (nach 4.Tag) |
| 12 | 6,2 | 9,8 | 13,9 | 2 | 186 | 1 | 4 | Protr.card.Schock (Rechtsherzversagen) Schockniere, Exitus |
| 18 | 9,7 | 2,9 | - | 2/3/3 | 335 | 1 | 2 | Passageres Schock-geschehen |
| 20 | 9,1 | 0,8 | - | 2 | 83 | 2 | 1 | Koma unbek. Genese, Schock, Exitus |

| Pat. Nr. | Lido-Konz. mg/l | MEGX-Konz. mg/l | GX Konz. mg/l | Dosis g/die | Infu.-dauer h | Leber-werte | Nieren-werte | Verlauf |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | 12,o | 7,6 | 14,o | 3 | 138 | 6 | 4 | Card.Schock, Links-herzversagen, Exitus |
| 25 | 6,7 | o,8 | - | 2 | 73 | 5 | 2 | Cardiogener Schock, Exitus |
| 28 | 9,4 | 1,2 | o,6 | 2 | 113 | 3 | 2 | Passagerer cardiog. Schock |
| 33 | 24,7 | 5,5 | 3,8 | 2 | 278 | 1 | 2 | Protrahierter card. Schock, Exitus |
| 39 | 7,8 | 2,2 | - | 2 | 186 | 3 | 2 | Protrahierter card. Schock, Exitus |
| 49 | 6,2 | o,6 | - | 2 | 91 | 6 | 2 | Passagerer cardiog. Schock |
| 52 | 7,7 | 1,7 | - | 2 | 93 | 6 | 3 | Passagerer cardiog. Schock |
| 6o | 6,2 | 1,9 | - | 2 | 11o | 6 | 3 | Cardiogener Schock, Exitus |

3.1. Einzelergebnisse

Pat.Nr. 22

Anamnese : Herzinfarkt (1979)
Operation eines rupturierten Aortenaneurysmas (198o)
Essentielle Hypertonie

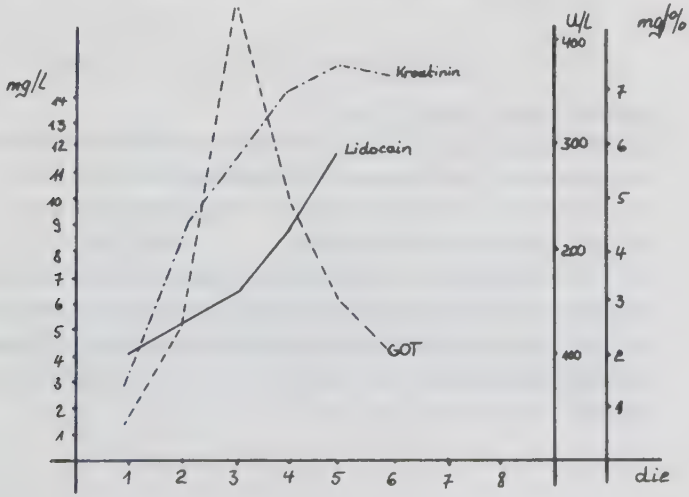
Klinik : Reinfarkt (3o.9.8o)
Reanimation
Protrahierter cardiogener Schock (Linksherzversagen)
Decortikationssyndrom als Hypoxiefolge
EEG - Nullinie (7.1o.)

Laborwerte : Leberfunktionswerte 6 (1o6 U/l GOT)
Nierenfunktionswerte 4 (7.4 mg/% Kreatinin)
Lidocainkonzentration 12 mg/l

Besonders auffallend: MEGX-Konzentration 7,6 mg/l
GX-Konzentration 14,o mg/l

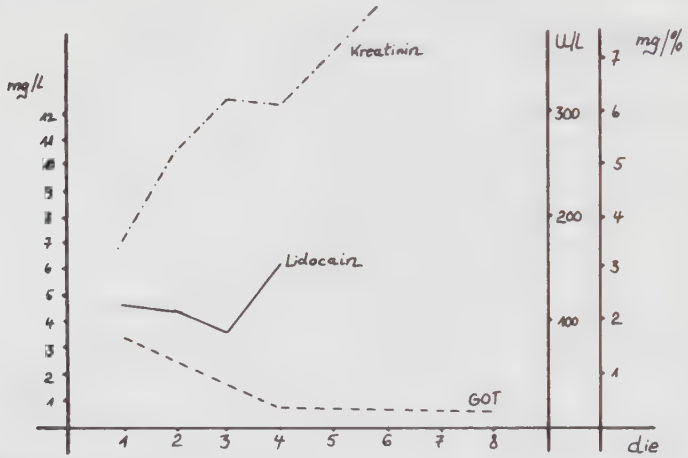
Pathol.-anatomischer Befund:
Alkoholtoxische Lebercirrhose
Portale Stauungsmilz
Linksherz- Hypertrophie (Herzgew.: 73o g)
Schwere Arteriosklerose
Oligämische Nephropathie
Panazinäres kleinblasiges Lungenemphysem

Diagramm : GOT -----; Kreatinin - - - -; Lidocainkonz. _____



Pat.Nr. 12

| | | |
|---|---|---|
| Anamnese: | Pneumektomie li. wegen eines Bronchialcarcinoms | |
| | Anschließende Radiatio (seitdem chron. Bronchitis) | |
| Klinik: | Herz-Kreislaufstillstand (3o.1o.) | |
| | Reanimation | |
| | Ausbildung einer Schockniere | |
| | Diffuse ischämische Encephalopathie | |
| | Protrah. cardiog. Schock (Rechtsherzversagen) | |
| Laborwerte: | Leberfunktionswerte | 1 (19 U/l GOT) |
| | Nierenfunktionswerte | 4 (7,2 mg/% Kreatinin) |
| | Lidocainkonzentration | 2 (6,2 mg/l) |
| Besonders auffallend: | MEGX-Konz. | 3 (9,8 mg/l) |
| | GX-Konz. | 3 (13,9 mg/l) |




Zusammenfassung Pat.Nr. 22 und 12

Beide Patienten zeigen bei einem multifaktoriellen Krankheitsgeschehen einen protrahierten Zusammenbruch ihrer Vitalfunktionen. Pat. Nr. 22 hat neben hohen Lidocainkonzentrationen hohe MEGX- und GX-Konzentrationen.

Pat. Nr. 12 zeigt bei fast gleichem Verlauf relativ niedrige Lidocainkonzentrationen, aber ebenso hohe MEGX- und GX-Konzentrationen. Die in der Literatur beschriebene Möglichkeit normaler Lidocainkonzentrationen bei hohen MEGX- und GX-Konzentrationen macht Pat. Nr. 12 deutlich. (5)

Pat. Nr. 2o

Anamnese : Die Patientin wurde bewußtlos, röchelnd atmend gefunden.
Bei der Aufnahme keine Spontanatmung. RR 13o/7o. Puls 86/min.
Kein Anhalt für ein Stoffwechselkoma, Herzinfarkt oder Lungenembolie.

Klinik: Zunehmendes Schockgeschehen, Exitus.

Laborwerte:

| | |
|---|---|
| Leberfunktionswerte | 2 (24 U/l GOT) |
| Nierenfunktionswerte | 1 (1,1 mg/% Kreatinien) |
| Lidocainkonzentration | 3 (9,1 mg/l) |

Pathol.-anatomischer Befund: Flächenhafte Unterblutung der Kopfschwarte occipital.
Ventrikelblutung.
Schädelbruch in hinterer re. Schädelgrube.
Arteriosklerose.

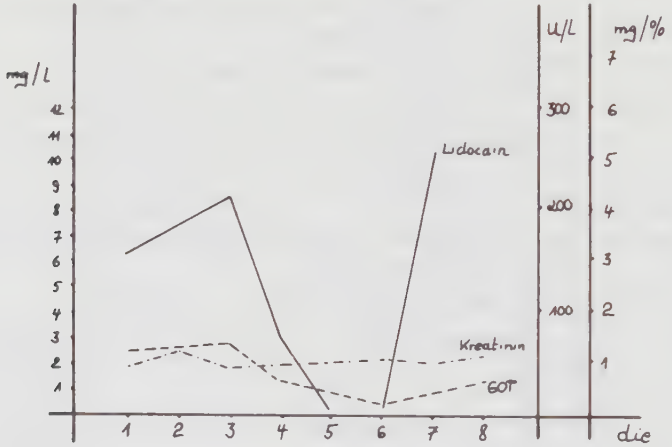
Pat. Nr. 7

Anamnese : Herzinfarkt (1971).
Verdacht auf Pancreascarcinom.
Cholelithiasis.

Klinik: Reinfarkt.
Reanimation.
Protrahierter cardiogener Schock.
Exitus.

Fortsetzung Pat. Nr. 7

| Laborwerte: | | |
|---|---|---|
| | Leberfunktionswerte | 2 (33 U/l GOT) |
| | Nierenfunktionswerte | 1 (1,o mg/% Kreatinin) |
| | Lidocainkonz. | 3 (1o,1 mg/l) |
| | MEGX-Konz. | 0 (o,6 mg/l) |

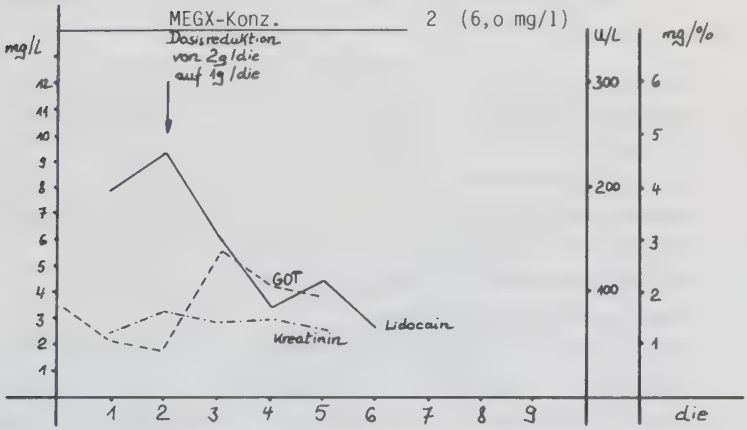



Pat. Nr. 2o und Nr. 7 sind ein eindrucksvolles Beispiel, daß neben normalen Leber- und Nierenfunktionswerten hohe Lidocainkonzentrationen gefunden werden können.
Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, daß alle denkbaren Variationen möglich sind.
Vor allem die Leberfunktionswerte zeigen keine Korrelation zu den Lidocainkonzentrationen.
Pat. Nr. 7 erhielt während vier Tagen 2 g Lidocain/die, dann wurde die Infusion abgesetzt. Während der Infusion stieg der Lidocainspiegel im Blut der Patientin beständig an. (6,2-;7,3-;8,5 mg/l) Nach Absetzen von Lidocain wurde nach 32 Stunden noch eine Lidocainkonzentration von 2,8 mg/l gemessen. Dies weist auf eine erheblich verlängerte Halbwertszeit von Lidocain bei dieser Patientin hin. (nach 52 Stunden noch o,19 mg/l)

Das erneute Auftreten von salvenartigen ventrikulären Extrasystolen machte eine abermalige Infusion von Lidocain notwendig (2g/die). Bereits nach 24 Stunden erreichte die Lidocainkonzentration einen Wert von 1o,1 mg/l, nachdem die Lidocainkonzentration bereits wieder auf einen Wert von o,19 mg/l abgefallen war.

Pat. Nr. 9

| | | | |
|---|---|---|---|
| Anamnese : | Kombiniertes Mitralvitium Stadium 4 | | |
| | Hydropische Herzinsuffizienz | | |
| | Cirrhose cardiaque | | |
| Klinik : | Belastungsdyspnoe | | |
| | Aszitis | | |
| | Ausgeprägte Halsvenenstauung | | |
| | Herzaktion zentral 88/min, peripher 48/min | | |
| | Lungenstauungszeichen | | |
| Laborwerte : | Leberfunktionswerte | 3 | ( 43 U/l GOT) |
| | Nierenfunktionswerte | 2 | (1,6 mg/% Kreatinin) |
| | Lidocainkonz. | 3 | (9,2 mg/l) |
| | MEGX-Konz. | 2 | (6,o mg/l) |

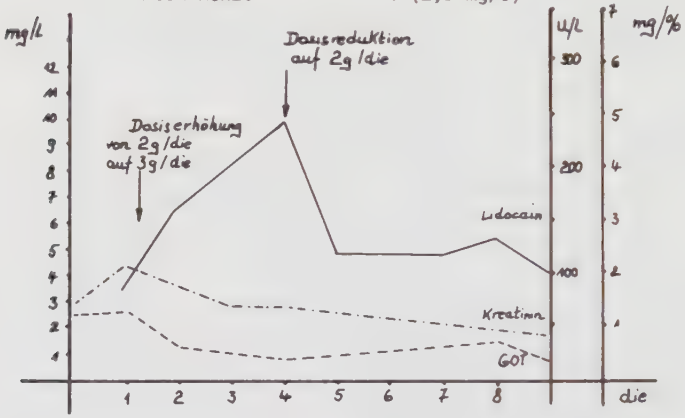



Pat. Nr. 18

| | |
|---|---|
| Anamnese : | Ovarialcarcinom |
| | Zustand nach abdomineller TE |
| | Diabetes mellitus |
| Klinik : | Lungenembolie |

Fortsetzung Pat. Nr. 18

| | | |
|---|---|---|
| Klinik : | Zustand nach Reanimation | |
| | Zustand nach cerebraler Ischämie | |
| Laborwerte : | Leberfunktionswerte | 1 ( 9 U/l GOT) |
| | Nierenfunktionswerte | 2 (1,4 mg/% Kreatinin) |
| | Lidocainkonz. | 3 (9,7 mg/l) |
| | MEGX-Konz. | 1 (2,9 mg/l) |




Pat. Nr. 9 zeigte nach dreitägiger Infusionsdauer deutliche toxische Reaktionen (bei 2g Lidocain/die). Sie äußerten sich in einer Euphorie mit Verwirrtheitszuständen. Schließlich zeigte sich ein Muskeltremor und Erbrechen, die zu einer Dosisreduktion zwangen (auf 1g Lidocain/die). Nach Dosisreduktion verschwanden die toxischen Reaktionen bis auf eine leichte Euphorie.
Die toxischen Reaktionen erschienen simultan mit den toxischen Lidocainkonzentrationen.
Pat. Nr. 18 erhielt vorübergehend wegen nicht beherrschbarer ventrikulärer Arrhythmien 3 g Lidocain/die (vorher 2g Lidocain/die). Wegen des Auftretens von toxischen Reaktionen (Erbrechen, Konvulsionen) wurde wieder auf 2g Lidocain/die reduziert.
Andererseits erreichte Pat. Nr. 5o bei einer Tagesdosis von 3g Lidocain/die gerade therapeutische Lidocainkonzentrationen. (1,7 mg/l am 2. Tag, 2,1 mg/l am 3. Tag)
Dies veranschaulicht die interindividuelle Reaktion auf Lidocain.

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur.
Normale bis stark erhöhte Leberfunktionswerte stehen nicht zu den jeweils gemessenen Lidocainkonzentrationen in Korrelation.
So fanden sich bei 22 Patienten erhöhte Leberfunktionswerte, jedoch therapeutische Lidocainkonzentrationen.
Zwei Patienten mit stark erhöhten Leberfunktionswerten hatten ebenfalls im Normbereich befindliche Lidocainkonzentrationen. Andererseits zeigten Patienten mit hohen Lidocainwerten normale Leberfunktionswerte.
Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluß auf eine Erhöhung der Lidocainkonzentration.
Bei Kreatininwerten über 5 mg/% steigen MEGX- und GX-Konzentrationen kontinuierlich an, ohne ein Plateau zu erreichen.
Auswertung:
Sämtliche Patienten wurden in einer Tabelle erfaßt und ihre jeweils höchste Lidcainkonzentration, die während der Infusion erreicht wurde, mit dem dazugehörigen Leberfunktionswert (GOT) und Nierenfunktionswert (Kreatinin), sowie MEGX- und GX-Konzentrationen aufgelistet.
Beispiel: Patient Nr. 12 erreichte am 4.11.8o seinen höchsten Lidocainwert von 6,2 mg/l, der dazu gemessene (am gleichen Tag) GOT-Wert betrug 19 U/l, Kreatinin 7,2 mg/%, MEGX-Wert 9,8 mg/l und GX 13,9 mg/l.
Anschließend wurde eine Werteskala für die gemessenen Werte (wie in Tabelle 3.3; Seite 23) eingeführt.
Tabelle 4.1.
Leberfunktionswerte:

| GOT in U/l : | 0-19 | 2o-39 | 4o-59 | 6o-79 | 8o-99 | >99 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bewertung: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Patienten-zahl | 24 | 13 | 11 | 3 | 2 | 9 |

Tabelle 4.2.

Nierenfunktionswerte:

| Kreatinin in mg/%: | 0 - 1,2 | 1,3-2,o | 2,1 - 5,o | > 5,o |
|---|---|---|---|---|
| Bewertung : | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Patientenzahl : | 42 | 12 | 6 | 2 |

Tabelle 4.3.

Lidocainkonzentrationen

MEGX-Konzentrationen

GX -Konzentrationen

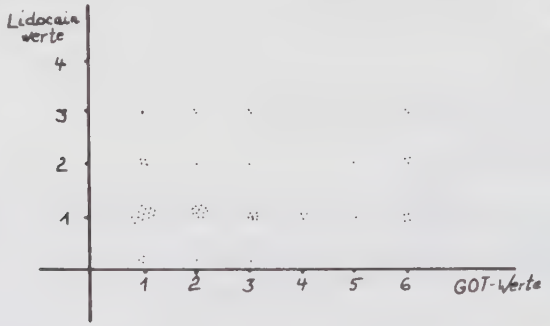
| in mg/l : | 0-2,0 | 2,1-5,o | 5,1-9,o | > 9,o |
|---|---|---|---|---|
| Bewertung : | o | 1 | 2 | 3 |
| Patientenzahl Lidocain : | 5 | 43 | 7 | 7 |
| Patientenzahl MEGX : | 0 | 4 | 3 | 1 |
| Patientenzahl GX : | 0 | 2 | 0 | 2 |

Pat. Nr. 12 erreichte folgende Bewertung:

| Leberwert GOT | Nierenwert Kreatinin | Lidocainwert | MEGX-Wert | GX - Wert |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4 | 2 | 3 | 3 |
| 19 U/l | 7,2 mg/% | 6,2 mg/l | 9,8 mg/l | 13,9 mg/l |

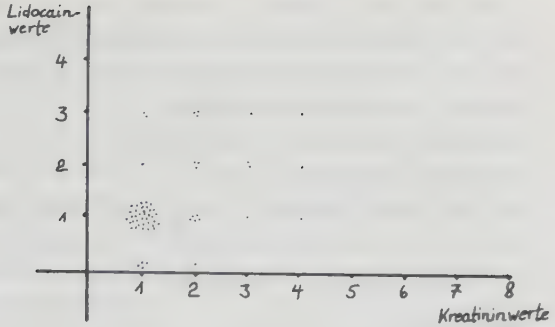
Sämtliche Leberwerte aus der Bewertung wurden in einem Diagramm in Beziehung zu den Lidocainwerten gesetzt.

Diagramm 4.1.

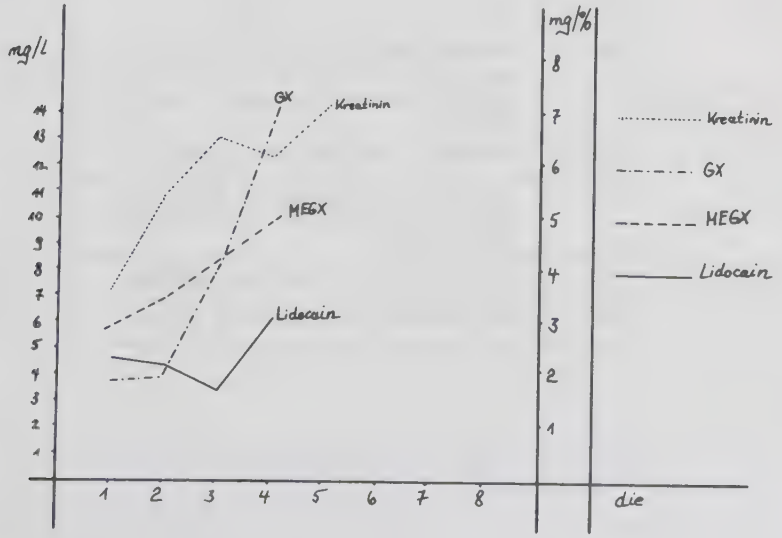



Sämtliche Nierenfunktionswerte aus der Bewertung wurden in einem Diagramm in Beziehung zu den Lidocainwerten gesetzt.

Diagramm 4.2.




Ergebnis: Beide Diagramme zeigen eine Punktwolke. Weder Leberfunktionswerte noch Nierenfunktionswerte können als Parameter zur rechtzeitigen Erkennung von toxischen Lidocainkonzentrationen dienen.
Tabelle 4.3. zeigt (eingerahmtes Feld), daß nur zwei Patienten toxische MEGX- und GX-Konzentrationen erreichten. Beide Patienten erlitten ein terminales Nierenversagen mit Kreatininwerten über 5 mg/%.
Patient Nr. 12 zeigt ein deutliches Ansteigen der MEGX- und GX-Konzentrationen mit steigenden Kreatininwerten, ohne das ein Plateau erreicht wurde.
Diagramm 4.3.



Von 62 Patienten, die aus einer medizinischen Indikation Lidocain infundiert bekamen, starben 11 Patienten.
Von diesen 11 Patienten wiederum erreichten 8 Patienten toxische Lidocainkonzentrationen.
Ausnahmslos konnte bei diesen 8 Patienten eine Schocksymptomatik festgestellt werden.
Auch die beiden Patienten, die aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz toxische MEGX- und GX-Konzentrationen erreichten, gehören zu diesen acht Patienten.

Tabelle 4.4.

Todesursachen:

| Pat.Nr. | Todesursache | Lidocainkonz. in mg/l |
|---|---|---|
| 7 | Reinfarkt, protrahierter card. Schock | 1o,1 |
| 12 | Herz-Kreislaufstillstand, Reanimation, protrahierter cardiogener Schock | 6,2 |
| 2o | Koma unbekannter Genese, cardiogener Schock | 9,1 |
| 22 | Herzinfarkt, protrah.card.Schock | 12,o |
| 25 | Reinfarkt, Protrah.card. Schock | 6,7 |
| 33 | Hydropische Herzinsuffizienz, Reanimation, protrah. card. Schock | 24,7 |
| 36 | Kammerflimmern hypokaliämischer Genese, Apallisches Syndrom, Tod durch Asystolie bei Verdacht auf fulminante Lungenembolie | 4,9 |
| 39 | Reinfarkt, protrah. card. Schock | 7,8 |
| 43 | Herzinfarkt, Verdacht auf Reinfarkt oder Lungenembolie als unmittelbare Todesursache | 2,7 |
| 58 | Reinfarkt nach Coronarangiographie | 3,6 |
| 6o | Herzinfarkt, protrah. card. Schock | 6,2 |

Erschwerend ist es bei diesen acht Patienten, daß aufgrund komatöser Zustände und/oder wegen einer kontrollierten Beatmung toxische Reaktionen nicht mehr feststellbar waren. Ausschlaggebend für die toxischen Lidocainkonzentrationen scheint lediglich das zunehmende Schockgeschehen gewesen zu sein. Unerheblich war es dabei, ob es sich um ein Schockgeschehen im Finalstadium oder um ein passageres Schockgeschehen handelte.
Eine interinduviduelle Reaktionslage auf Lidocain konnte ebenfalls gezeigt werden.

## 5. Zusammenfassung

Es wurde bei 62 Patienten auf einer internistischen Intensivstation, die aus einer medizinischen Indikation Lidocain infundiert bekamen, eine Verlaufsbeobachtung der Lidocainkonzentrationen und seiner Metaboliten (MEGX und GX) im Blut der Patienten durchgeführt.
Die quantitative Bestimmung erfolgte durch Gaschromatographie.
Es zeigte sich, daß Leber- und Nierenfunktionswerte nicht als Parameter für die Feststellung von toxischen Lidocain-, MEGX- sowie GX-Konzentrationen dienen können.
Von 11 Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes auf der Intensivstation starben, hatten 8 Patienten toxische Lidocainkonzentrationen erreicht. Alle 8 Patienten zeichnete ein Schockgeschehen aus, wobei es unerheblich war, ob dieses Schockgeschehen passager oder im Rahmen eines Finalstadiums entstanden war.
Zwei Patienten erlitten ein terminales Nierenversagen. Bei ihnen konnten toxische MEGX- und GX-Konzentrationen nachgewiesen werden. Die MEGX- und GX-Werte erreichten kein Plateau.
Ein Patient erreichte bei nur gering über der Norm erhöhter Lidocainkonzentrationen toxische MEGX- und GX-Konzentrationen.

Herrn Prof. Dr. med. E. Richter danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung.

Frau Dr. med. Fuchshofen danke ich für die bereitwillige Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen, wertvollen Anregungen und Kritik.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitern des Leber-Labors der Universität Würzburg, die die Bestimmung der Lidocainplasmakonzentrationen mittels Gaschromatographie durchführten.

6. Literaturverzeichnis

1. Ken A. Collinworth, M.D., John M. Strong, Ph. D., Arthur J. Atkinson, Jr., M.D., Roger A. Winkle, M.D., Frank Perlroth, M.D., and Donald C. Harrison, M.D.
Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 18: 59-64 (1975)

2. Von M. Fuchshofen, H. Heusler, B. Lutz, E. Mora und E. Richter
Orale und intravenöse Clearance von Lidocain bei Ratten mit leichter Anit-Cholestase und Galaktosaminhepatitis.
Sonderdruck, Z. Gastroenterologie, Nr. 8, 18 (198o) 436-442

3. F. Follath, Barbara Heierli, U. Ganzinger, M. Wenk
Serumkonzentrationsmessungen zur Steuerung einer anti-arrhythmischen Therapie mit Lidocain
Schwez. med. Wschr. 11o. Nr. 26 (198o), 1oo7-1o1o

4. S. T. Anderson, M.R.A.C.P., and Aubrey Pitt, M.D., M.R.A.C.P.
Lignocaine in the Management of Ventricular Arrhythmias
The Medical Journal of Australiea, (1969), 2o8-211.

5. Jeffrey L. Anderson, Donald C. Harrison, Peter J. Meffein and Roger A. Wincle
Antiarrhythmic Drugs: Clinical Pharmacology and Therapeutic Uses
Review Article, Drugs 15: 271-3o9, (1978)

6. John A. H. Forrest, N.D.C. Finlayson, K.K. Adjepon-Yamoah, L.F. Prescott
Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease
British Medical Journal, 1977, 1, 1384-1387

7. By Robert E. Stenson, M.D., Robert T. Constantino, M.D., and Donald C. Harrison, M.D.
Interrelationships of Hepatic Blood Flow, Cardiac Output

and Blood levels of Lidocaine in Man
Circulation, 1971, 2o5-211

8. Jacques LeLorier, M.D., Ph. D., Gaenon. D., LaTour, Y.; Caille g., Dumont G., Brosseau A. and Solignac A.
Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous in uncomplicated myocardial infarction
Annals of Internal Medicine 87: 7oo-7o2, 1977

9. Harrison D., Meffin P., Winkle R.A.
Clinical Pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs
Progress in Cardiovascular Diseases, Nr.3, 1977, 217-242

1o. Orale und intravenöse Clearance von Lidocain bei Patienten einer internistischen Intensivstation
May E., Inaugural Dissertation

11. Benowitz N.L., and Meister W.
Clinical Pharmacokinetics of Lignocaine
Clinical Pharmacokinetics 3, 1977, 177-2o1

12. Benowitz N.L., and Meister W.
Pharmacokinetics in Patients with Cardiac Failure
Clinical Pharmacokinetics 1: 389-4o5 (1976)

13. Ochs H.R., Carstens G., Greenblatt D.J.
Reduction in Lidocaine Clearance during continuous Infusion an by coadministration of Propranolol
The New England Journal of Medicine, No. 7, 198o, 373-377

14. Keenaghan J.B.
The Determination of Lidocaine and Prilocaine in Whole Blood by Gas Chromatography
Anesthesiologyl, 1968 11o-112

15. Lautt W.W., Skelton F.ST.
The effect of SKF-525 A and of altered hepatic blood flow on lidocaine clearance in the cat
Can. J. Physiol. Pharmacol., 1977, 7-12

LEBENSLAUF

Am 2o. Mai 1942 wurde ich als Sohn des Kaufmännischen Angestellten Herbert Hansen und seiner Ehefrau Erika Hansen, geborene Stephan, in Oldenburg i.O. geboren. Von 1948 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Oldenburg.

Ein Umzug von Oldenburg nach Hamburg/Hausbruch machte eine Umschulung in die dortige Volksschule notwendig. 1952 wechselte ich, wieder aufgrund eines Umzuges, von der Volksschule in Hausbruch in die Volksschule von Stade über.

1953 bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Mittelschule von Stade, die ich 196o mit dem Realschulabschluß verließ. 196o begann ich ein Lehrverhältnis im Elektrohandwerk, welches ich 1963 mit der Gesellenprüfung erfolgreich abschloß.

Von 1963 bis 1975 war ich als Zeitsoldat Angehöriger der Bundeswehr.

Von 1971 bis 1974 besuchte ich das Abendgymnasium der Stadt Dortmund. Im Dezember 1974 legte ich die Reifeprüfung ab und begann im Mai 1975 an der Universität Würzburg das Studium der Medizin, welches ich im April 1981 mit Bestehen der Arztprüfung abschloß.
Im Mai 1981 erhielt ich die Approbation.

Seit Mai 1981 bin ich in einer Landpraxis in Ringgau-Netra tätig.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80